



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI0614471-3 A2



(22) Data de Depósito: 11/07/2006  
(43) Data da Publicação: 29/03/2011  
(RPI 2099)

(51) Int.CI.:

A61K 31/4745  
A61K 9/48  
A61K 9/10  
A61K 9/107  
A61K 9/16  
A61K 9/20  
A61K 47/14  
A61K 47/26  
A61K 47/44

(54) Título: SISTEMAS TERAPÊUTICOS COM LIBERAÇÃO IMEDIATA PARA ABSORÇÃO ORAL APERFEIÇOADA DE 7-[(E)-T-BUTILÓXIMINOMETIL] CAMPTOTECINA

(30) Prioridade Unionista: 04/08/2005 IT RM2005 A 000418

(73) Titular(es): SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.P.A.

(72) Inventor(es): ANTONIO LONGO, MASSIMO PEDRANI, SILVIA PACE

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006064111 de 11/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/017331 de 15/02/2007

(57) Resumo: SISTEMAS TERAPEUTICOS COM LIBERAÇÃO IMEDIATA PARA ABSORÇÃO ORAL APERFEIÇOADA DE 7-[(E)-T-BUTILÓXIMINOMETIL] CAMPTOTECINA. A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo uma camptotecina como ingrediente ativo é aqui descrita. Em particular, sistemas terapêuticos com liberação imediata são descritos para a absorção oral aperfeiçoada de 7-[(E)-t-butilóximinometil] camptotecina, compreendendo uma matriz consistindo de substâncias anfifílicas líquidas ou tendo um ponto de fusão menor do que 60° C, na qual o princípio ativo está pelo menos parcialmente dissolvido e/ou disperso e/ou englobado.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "SISTEMAS TERAPÉUTICOS COM LIBERAÇÃO IMEDIATA PARA ABSORÇÃO ORAL APERFEIÇOADA DE 7-[(E)-T-BUTILÓXIMINOMETIL] CAMPTOTECINA".

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção se refere a uma formulação farmacêutica contendo uma camptotecina como o princípio ativo.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Camptotecina é um alcalóide isolado por Wall e colaboradores (J. Am. Chem. Soc. 88, 3888-3890 (1966)) pela primeira vez da árvore

10 Camptotheca acuminata, uma planta originária da China, da família Nyssaceae.

A molécula consiste de uma estrutura pentacíclica com uma lactona no anel E, essencial para citotoxicidade.

O amplo espectro da atividade anti-tumorígena exibida pela droga, especialmente com relação a tumores do cólon, outros tumores sólidos e leucemias, levou aos primeiros experimentos clínicos no início da década de 1970. Para preparar os testes clínicos sobre a camptotecina (aqui depois referida como CPT) a qual não é prontamente solúvel em água, o National Cancer Institute (NCI) formulou o sal de sódio do composto, solúvel em água (NSC100880). Fases I e II de experimento clínico não foram terminadas, contudo, em virtude da excessiva toxicidade exibida (cistite hemorrágica, toxicidade gastrintestinal, tal como náusea, vômito, diarréia e mielosupressão, especialmente leucopenia e trombocitopenia).

Subseqüentemente, muitos análogos de CPT foram sintetizados com o objetivo de identificação de compostos com menos toxicidade e maior solubilidade em água. Dois fármacos estão no mercado, irinotecan (CPT - 11), comercializado como Camptosar pela UpJohn (agora Pfizer) e topotecan, comercializado como Hymcamptamin ou Thycantin, pela Smith Kline & Beecham (agora GSK). Existem outros análogos em vários estágios de desenvolvimento clínico em fase II, tais como NSC-603071 (9-aminocamptotecina), 9-NC 9-nitrocamptotecina, um pró-fármaco oral convertido em 9-aminocamptotecina, GG-211 (GI 147211) e DX-8591f, os últimos

fármacos sendo solúveis em água. Todos os derivados identificados até o momento contêm a estrutura original com 5 anéis, essencial para citotoxicidade. Foi demonstrado que modificações no primeiro anel, conforme no caso dos fármacos mencionados acima, aumenta a solubilidade em água e 5 significa que o fármaco é melhor tolerado.

O pedido de patente W097/31003 descreve derivados de camptotecinas substituídos nas posições 7, 9 e 10. A posição 7 proporciona as seguintes substituições: -CN, -CH(CN)-R<sub>4</sub>, -CH=C(CN)-R<sub>4</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CN)-R<sub>4</sub>, -C(=NOH)-NH<sub>2</sub>, -CH=C(NO<sub>2</sub>)-R<sub>4</sub>, -CH(CN)-R<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>)-R<sub>5</sub>, 10 5-tetrazolila, 2-(4,5-dihidroxazolila), 1,2,4-oxadiazolidina-3-il-5-ona, onde R<sub>4</sub> é hidrogênio, alquila linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono, nitrilo, carbóxialcosila. Desses possíveis compostos, o W097/31003 descreve efetivamente os derivados de camptotecina trazendo, sobre a posição 7, os grupos -CN e -CH=C(CN)<sub>2</sub>, com as posições 9 e 10 não substituídas.

15 Desses, o melhor composto provou ser 7-nitrilo (R<sub>4</sub> = -CN), aqui depois referido como CPT 83, com citotoxicidade sobre carcinoma pulmonar de células grandes (não SCLC, H-460). Essa linhagem de tumor é intrinsecamente resistente à terapia citotóxica e responde apenas moderadamente aos inibidores de topoisomerase I, a despeito da super-expressão da enzima 20 alvo. CPT 83 é mais ativo do que o topotecan, tomado como um composto de referência e, em geral, oferece um melhor perfil farmacológico, também em termos de tolerabilidade, consequentemente, tem um melhor índice terapêutico.

No pedido de patente EP1044977, há uma descrição de derivados de camptotecina os quais têm uma alquiloxima O-substituída na posição 7 e os quais têm atividade anti-tumorígena superior àquela do composto de referência topotecan.

Além disso, esses derivados de camptotecina os quais têm um grupo imina na posição 7 também exibiram um índice terapêutico aperfeiçoado. Desses compostos, uma das substâncias preferidas é 7-t-butóximinometilcamptotecina (CPT 184). Quando essa substância é preparada, conforme descrito no pedido de patente No. EP1044977, a partir de

uma mistura de solventes contendo etanol e piridina, uma mistura dos dois isômeros E e Z é obtida em uma proporção de 8:2.

No pedido de patente europeu No. 040302465 depositado em nome do Requerente em 21 de Dezembro de 2004, há uma descrição de um processo estéreo-seletivo para o preparo de 7-[(E)-t-butilóximinometil]-camptotecina (também conhecida como gimatecan). De acordo com esse processo, o isômero E é sempre obtido em uma proporção de pelo menos 95:5 comparado com o isômero Z.

Além disso, também é mostrado nesse mesmo pedido de patente que esse produto pode existir na forma amorfa e em diferentes formas cristalinas e que essas formas podem ser obtidas usando o mesmo processo estéreo-seletivo com a adição de outras fases finais de dissolução e reprecipitação usando diferentes misturas de solventes.

Essas diferentes formas cristalinas foram indicadas como forma I, forma II e forma III. Sucesso no desenvolvimento de um fármaco muito frequentemente depende da capacidade de descobrir uma formulação estável da substância a qual permite que a mesma seja administrada oral ou parenteralmente em doses eficazes no tratamento desejado. Essa capacidade é, muitas vezes, limitada pelas características intrínsecas da substância, tal como solubilidade apenas leve em água.

Por exemplo, no caso dos derivados de camptotecina, quase todos os derivados os quais retêm o anel E de lactona intacto não são todos prontamente solúveis em água.

Portanto, seria muito útil ser capaz de ter compostos farmacêuticos com liberação imediata contendo 7-[(E)-t-butilóximinometil]camptotecina (gimatecan) como o princípio ativo.

Esse princípio ativo, o qual é conhecido por ter solubilidade limitada em fluidos biológicos e absorção limitada através da via oral, poderia ser adequadamente formulado para aumentar a biodisponibilidade *in vitro* e *in vivo*. O princípio ativo em questão também tem problemas de absorção altamente variável no trato gastrintestinal.

Obtenção de um preparado o qual está imediatamente disponí-

vel e é rapidamente absorvido poderia, em princípio, ser obtida via diversas técnicas bem conhecidas, tais como as seguintes:

- 1) o uso de complexos e compostos baseados em ciclodextrinas ou outros polímeros, nos quais o princípio ativo foi carregado usando técnicas envolvendo dissolução em água ou outros solventes orgânicos, trituração a seco ou em solventes inorgânicos e/ou liofilização;
- 2) o uso de processos de micronização e amorfização do princípio ativo;
- 3) o uso de processos de salificação, mesmo aqueles extemporâneos, ou de solubilização do princípio ativo em si e/ou em formulações líquidas tradicionais, tais como xaropes, gotas, soluções, cápsulas de gelatina moles, formas efervescentes;
- 4) o uso de solventes e/ou co-solventes orgânicos (tais como dioxano, dimetilacetamida, sulfóxido de dimetila, iso-sorbetos de dimetila ou sistemas binários ou múltiplos consistindo de éter monoetílico de dietileno, glicol com polietileno glicóis com a adição de substâncias tensoativas não-iônicas.

Os compostos ou complexos com dextrinas e outros polímeros são processos caros, freqüentemente difíceis de implementar e não asseguram a formação total de complexo do princípio ativo; além disso, a proporção entre o princípio ativo e o polímero é, muitas vezes, um fator limitativo no preparo de uma forma farmacêutica a qual pode ser facilmente administrada.

Os processos de micronização freqüentemente não asseguram aumentos significativos nos níveis no plasma, por sua vez, aumentando os volumes evidentes de pós, tornando os processos para produção das cápsulas, comprimidos e grânulos muito difíceis.

Embora aperfeiçoe a biodisponibilidade dos fármacos, os processos de amorfização produzem efeitos de re-cristalização com o tempo e freqüentemente levam a menos estabilidade do princípio ativo, produzindo efeitos negativos sobre a qualidade do fármaco.

Emulsões e/ou microemulsões simples ou múltiplas são, freqüentemente, instáveis e são incapazes de transportar quantidades farmaco-

logicamente ativas do fármaco.

Os processos formulativos de salificação e/ou solubilização em formas farmacêuticas tradicionais são, freqüentemente, incapazes de solubilizar e/ou aperfeiçoar a biodisponibilidade de fármacos os quais não são prontamente permeáveis e absorvíveis, bem como produtos liofilizados, em virtude de processos de re-precipitação do princípio ativo em fluidos biológicos, assim, cancelando a vantagem de um processo tecnológico capaz de solubilização do fármaco na forma farmacêutica. Uma vez que é necessário produzir preparados os quais são prontamente liberados e com biodisponibilidade potencialmente aperfeiçoada, se torna importante configurar o preparo de um sistema terapêutico o qual assegura a padronização do estado físico farmacêutico do princípio ativo, para rápida liberação da forma farmacêutica e reduzir qualquer desvio na linearidade da transferência.

#### DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Esse objetivo foi reunido, de acordo com a presente invenção, através de formulação de uma matriz anfifílica composta ou simples, possivelmente contendo substâncias tensoativas e/ou co-solventes.

Os compostos da invenção são caracterizados pela presença de uma fase acelerada da quota de fármaco a qual, sob condições de dissipação, continua a ser rápida até solubilização, dispersão e/ou emulsão completa do sistema, o qual torna rapidamente o princípio ativo disponível no trato gastrintestinal.

O transporte com sistemas anfifílicos possivelmente formulados com substâncias tensoativas, co-solventes e outros excipientes, úteis para conferir boas propriedades tecnológicas às formas farmacêuticas criadas dessa forma torna possível aumentar a velocidade de dissolução *in vitro* e confere propriedades de biodisponibilidade potencialmente aperfeiçoada e menos variabilidade na absorção.

O objetivo da presente invenção, portanto, é proporcionar uma formulação oral de um derivado de camptotecina o qual não é prontamente solúvel em água.

Como um derivado de camptotecina o qual não é prontamente

solúvel em água entenda-se qualquer um dos compostos reportados na seção intitulada "Base técnica da invenção". De preferência, esse derivado é 7-[(E)-t-butilóximinometil]-camptotecina (ou gimatecan) em sua forma amorfa ou nas formas cristalinas I, II ou III, conforme descrito antes, e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Ainda mais preferível é o gimatecan estando em sua forma cristalina I.

Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis são, no caso de átomos de nitrogênio tendo caráter básico, os sais com ácidos farmaceuticamente aceitáveis, inorgânicos e orgânicos, tais como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido acético ou, no caso de um grupo ácido, tal como carboxila, os sais com bases farmaceuticamente aceitáveis, inorgânicas e orgânicas, tais como, por exemplo, hidróxidos de metal alcalino e alcalino terroso, hidróxido de amônio, amina, também aquelas heterocíclicas.

A invenção proporciona compostos farmacêuticos orais com liberação rápida contendo 7-[(E)-t-butilóximinometil] camptotecina (gimatecan) como o princípio ativo, incluindo uma matriz consistindo de substâncias anfifílicas líquidas ou com um ponto de fusão de menos de 60 °C na qual o princípio ativo é pelo menos parcialmente solúvel e/ou disperso e/ou englobado.

De acordo com uma modalidade preferida da invenção, o composto da invenção também inclui um componente tensoativo o qual é compatível com a matriz anfifílica capaz de solubilização e/ou dispersão homogênea na matriz anfifílica.

De acordo com uma modalidade ainda mais preferida, o composto da invenção também inclui um componente consistindo de co-solventes capazes de dispersão na matriz anfifílica tensoativada ou capazes, por sua vez, de serem carregados pela matriz anfifílica, quer tensoativada ou não, para obter uma forma líquida, semi-sólida ou sólida.

Quaisquer outros excipientes para melhorar o processamento mecânico da forma farmacêutica também podem estar presentes.

Por "substância anfifílica" entenda-se uma substância, as moléculas da qual contêm uma porção hidrofílica e uma hidrofóbica.

As substâncias anfifílicas as quais podem ser usadas de acordo

com a invenção incluem lipídios polares (lecitina, fosfatidilcolina, fosfatidil etanolamina), ceramidas, glicol alquil éteres, tais como dietilenoglicol iminoetil éteres (Transcutol®), glicerídeos macrogol consistindo de misturas de mono-, di- e triglycerídeos e de mono e diésteres de polietileno glicóis e de ácidos graxos (Gelucire™ 44/14; Gelucire™ 50/14), hidróxiestearato de polietileno glicóis (Solutol® HS 15), triglycerídeos da fração C8-C10 de óleo de coco (Mygliol® 810 N), polisorbatos (Tween™ 20 – Tween™ 80), fosfatídeos (Phosal®), óleo de mamona hidrogenado POE 40 (Cremophor® RH 40), ésteres de monooleato de glicerol, linoleicos (Peceol®, Maisine® 35-1), glicerídeos poliglicosilados insaturados oleosos, caprila-caproíla (Labrafil® M 1944, Labrasol®), monolaurato de polietileno glicóis (Lauroglycol® FCC).

Essas substâncias podem também ser misturadas umas com as outras para obter vários pontos de fusão ou amolecimento sozinhas ou na presença de um princípio ativo.

De preferência, a substância anfifílica consiste de glicerídeos macrogol, tal como Gelucire™. É ainda mais preferível que a substância anfifílica seja Gelucire™ 44/14, isto é, PEG-32 (polietileno glicóis com um peso molecular médio de entre 1305 e 1595 Daltons), laurato de glicerila Gelucire™ 44/14 ou Gelucire™ 50/13, isto é, PEG-32 (polietileno glicóis com um peso molecular médio de entre 1305 e 1595 Daltons), estearato de glicerila).

As substâncias tensoativas as quais podem ser usadas de acordo com a invenção incluem os mesmos fosfatídeos e lecitinas (fosfatidilcolinas, fosfatidil dietanolaminas, esfingomielinas), ceras de emulsificação aniônicas e não-iônicas, lauril sulfato de sódio, dodecil sulfato de sódio, polisorbatos, ácido cólico, poloxâmeros, sulfo-succinato de sódio, lauril sarcosinato de sódio.

De acordo com uma modalidade geral da invenção, primeiro de tudo, uma matriz anfifílica contendo um ou mais materiais anfifílicos à qual uma ou mais substâncias tensoativas são adicionadas à mistura solúvel ou fundida em temperaturas acima de 60 °C, é preparada. A quantidade de substância tensoativa usualmente não é mais do que 10% peso/peso; de preferência entre 0,1% e 5%.

A essa mistura, é possível adicionar imediatamente uma quantidade variável de substâncias de co-solubilização, tais como água, polietileno glicóis, glicerina, até 50% de sorbitol; a quantidade ótima estando entre 0,1% e 2,5% para obter uma dispersão homogênea.

5 O princípio ativo pode ser solubilizado e/ou disperso nesse preparado até uma concentração de entre 0,1% e 50%. A formulação obtida dessa forma poderia ser usada para encher cápsulas de gelatina duras ou moles.

De acordo com uma modalidade preferida da invenção, o referido composto farmacêutico está contido em cápsulas de gelatina dura, tais como as cápsulas Licaps®, ou cápsulas de gelatina mole, cápsulas de soft-gel.

10 O objetivo da presente invenção é também o método de preparo do composto farmacêutico acima mencionado e das cápsulas correspondentes.

15 Os compostos da invenção podem ser obtidos através de um método consistindo dos seguintes estágios:

a) Primeiramente, os excipientes anfifílicos semi-sólidos são possivelmente levados ao ponto de fusão acima de 60 °C; ou um ou mais  
20 excipientes anfifílicos semi-sólidos são misturados, levando os mesmos ao ponto de fusão até que uma solução e/ou dispersão homogênea seja obtida a qual, em temperatura ambiente, se torna semi-sólida ou sólida. A esses excipientes, os quais foram tornados líquidos através de fusão ou já eram naturalmente líquidos em temperatura ambiente, é possível adicionar excipientes tensoativos, nessa ou em outras fases, até que uma dispersão homogênea seja obtida.

25 b) À matriz anfifílica tensoativada obtida no ponto (a), o princípio ativo é solubilizado, disperso e/ou englobado para obter uma solução e/ou dispersão homogênea.

30 c) Ao sistema obtido no ponto (b), é possível adicionar várias quantidades de co-solventes, tais como água, polietileno glicóis, glicerina, sorbitol, para obter uma dispersão homogênea. O sistema obtido dessa for-

ma pode ser carregado em cápsulas de gelatina dura ou mole de modo a obter uma formulação a qual pode ser líquida, semi-sólida ou sólida dentro da cápsula.

d) Aos sistemas assim obtidos no ponto c), excipientes com várias funções podem ser adicionados para converter quaisquer formulações líquidas ou semi-sólidas em uma fase sólida completa para o preparo da cápsulas, comprimidos, grânulos, microgrânulos e sachês. Esses excipientes funcionais podem ser silícicos, celuloses, amidas, açúcares, polivinilpirrolidonas, metacrilatos e os agentes de nivelamento mais comuns, agentes anti-formação de grumos, lubrificantes, tais como estearato de magnésio, ácido esteárico e talco.

e) Outros adjuvantes podem ser selecionados de conservantes (parabenos, cloreto de benzalcônio), bases/ácidos minerais e orgânicos, antioxidantes ("hidróxianisola butilada", BHA e o composto relacionado "hidróxitolueno butilado", BHT) ou estabilizantes ("ácido etileno diamina tetraacético", EDTA).

Uma forma alternativa de preparo de uma forma farmacêutica pode ser usar a matriz anfifílica líquida ou semi-sólida como o elemento de granulação. Uma vez que ela tenha sido levada ao ponto de fusão, essa matriz contém as substâncias tensoativas, solubilizadas ou dispersas, e o princípio ativo para uma quota percentual da formulação. A esses excipientes, pode primeiro ser adicionada a parte restante do princípio ativo para obter um composto sólido pronto para ser dividido em cápsulas, sachês ou convertido em comprimidos com a adição de adjuvantes adequados, tais como silícicos, celuloses microcristalinas, amidas e lubrificantes. A matriz anfifílica semi-sólida, através de resfriamento e com o auxílio de um processo de extrusão e/ou granulação, ajuda a compactar a formulação até que um grânulo ou microgrânulo facilmente processável ou passível de processamento mecânico seja obtido. Um possível processo de granulação a seco ou a úmido pode ser usado para produzir a forma farmacêutica final.

A matriz anfifílica contendo possivelmente as substâncias tensoativas pode conter toda a parte farmacologicamente ativa do princípio ativo

diretamente em solução e/ou em suspensão e/ou em uma dispersão.

Outros excipientes com várias funções podem ser adicionados para converter quaisquer formulações líquidas ou semi-sólidas na fase completamente sólida para o preparo de cápsulas, comprimidos, grânulos, microgrânulos e sachês. Esses excipientes funcionais podem ser silícicos, celuloses, amidas, açúcares, polivinilpirrolidonas, metacrilatos e os agentes de nivelamento mais comuns, agentes anti-formação de grumos, lubrificantes, tais como estearato de magnésio, ácido esteárico e talco.

Os compostos da presente invenção podem, possivelmente, incluir um revestimento gastro-solúvel ou gastro-resistente com derivados das celuloses e/ou polímeros de ácido metacrílico.

As cápsulas, microgrânulos e/ou comprimidos podem ser submetidos a processos de revestimento bem conhecidos com filmes gastro-solúveis ou gastro-protégidos com celuloses e polímeros de ácido metacrílico.

Em termos de características de dissolução, quando essas formulações entram em contato com água ou fluidos aquosos, há uma dispersão, solubilização e/ou emulsão imediata do sistema contendo o princípio formulado dessa forma. As substâncias tensoativas e os co-solventes presentes na estrutura anfifílica promovem o umedecimento do sistema e a passagem em solução dos princípios ativos, levando a um aumento potencial na absorção no trato gastrintestinal.

Os exemplos a seguir ilustram a invenção em maiores detalhes.

#### EXEMPLOS

##### 25 EXEMPLO 1

549,9 g de Gelucire<sup>TM</sup> 44/14 (laurato de glicerila PEG-32 (amarelo claro)) foram carregados ao fusor e levados ao ponto de fusão em uma temperatura de entre 55°C e 65°C.

À massa fundida foi adicionado, sob agitação vigorosa, 0,1 g de gimatecan até que uma solução/dispersão homogênea fosse obtida.

A mistura obtida dessa forma foi deixada sob agitação em uma temperatura de pelo menos 55 °C durante pelo menos 15 minutos; então, as

cápsulas de gelatina dura em formato de O ou O duplo foram enchidas usando uma seringa de distribuição, até que um peso de 550 mg fosse atingido por cápsula individual.

Então, a parte de cima da cápsula foi colocada sobre o corpo da cápsula para fechá-la e foi vedada usando um sistema de vedação envolvendo uma pulverização de etanol a 50% e água e, então, aquecida em ar quente até que as cápsulas finais, cada uma contendo uma dose de 0,1 mg, fossem obtidas.

As cápsulas obtidas dessa forma exibiam uma liberação *in vitro* de não menos do que 80% após 30 minutos de acordo com o método descrito na USP/NF.

Usando a mesma abordagem e reduzindo a quantidade de Gelucire™ 44/14 proporcionalmente, cápsulas nas várias dosagens foram obtidas ( 0,1 mg – 0,25 mg – 0,5 mg ).

Para cápsulas de 1 mg, a quantidade de Gelucire™ 44/14 foi aumentada para 809 mg por cápsula para um peso total de 810 mg.

Matérias primas	Cápsulas de 0,1mg	Cápsulas de 0,25 mg	Cápsulas de 0,5 mg	Cápsulas de 1 mg
gimatecan	0,1 mg	0,25 mg	0,5 mg	1 mg
Gelucire™ 44/14	549,9 mg	549,75 mg	549,5 mg	809 mg
Total	550 mg	550 mg	550 mg	810 mg

Outros compostos que substituem o Gelucire™ 44/14 por outros veículos anfifílicos foram preparados, mantendo-se, subsequentemente, a quantidade de excipientes constante.

Os vários compostos são descritos abaixo.

Matérias primas INN/nome comercial	Nome químico/composição química	Cápsulas de 0,1 mg	Cápsulas de 0,25 mg	Cápsulas de 0,5 mg
gimatecan	7-[(E)-t-butilóximinometil] camptotecina	0,1 mg	0,25 mg	0,5 mg
Mygliol® 810 N	Triglicerídeos da fração C8-C10 de óleo de coco (incolor)	549,9 mg	549,75	549,5 mg
Transcutol®	Monoetil éter de dietileno glicol (incolor)	549,9 mg	549,75	549,5 mg
Tween™ 80	Polisorbato 80 (amarelo)	549,9 mg	549,75	549,5 mg
Phosal®	Fosfatídeos / pro-lipossomas (amarelo claro/visc.)	549,9 mg	549,75	549,5 mg
Cremophor® RH40	Oleo de mamona hidrogenado POE 40 (semi-sólido branco)	549,9 mg	549,75	549,5 mg
Peceol®	Glicerol esteres (monooleato de glicerol) (amarelo)	549,9 mg	549,75	549,5 mg

Matérias primas INN/nome comercial	Nome químico/composição química	Cápsulas de 0,1 mg	Cápsulas de 0,25 mg	Cápsulas de 0,5 mg
Maisine® 35-1	Glicerol esteres (glicerídeos linoleicos) (in-color)	549,9 mg	549,75	549,5 mg
Labrafil® M 1944	Glicerideos poliglicosilados insaturados (oleolila) (incolor)	549,9 mg	549,75	549,5 mg
Gelucire™ 50/13	Gliceril estearato PEG-32	549,9 mg	549,75	549,5 mg
Labrasol®	Glicerídeos poliglicosilados insaturados (caprilic-caproíla) (amarelo claro)	549,9 mg	549,75	549,5 mg
Lauroglycol® FCC	Monolaurato de polietileno glicol (incolor)	549,9 mg	549,75	549,5 mg
Solutol® H 15	660 12 – hidroxiestearato de polietileno glicol (pasta amarela esbranquiçada)	549,9 mg	549,75	549,5 mg
Total		550 mg	550 mg	550 mg

EXEMPLO 2

548,9 g de Gelucire™ 44/14 foram carregados ao fusor e levados ao ponto de fusão em uma temperatura de entre 55°C e 65°C.

- À massa fundida foi adicionado, sob agitação vigorosa, primeiro 5 1 g de BHT ou BHA, então, 0,1 g de gimatecan até que uma solução/dispersão homogênea fosse obtida.

A mistura obtida dessa forma foi deixada sob agitação em uma temperatura de pelo menos 55 °C durante pelo menos 15 minutos; então, as 10 cápsulas de gelatina dura em formato de O ou O duplo foram enchidas usando uma seringa de distribuição, até que um peso de 550 mg fosse atingido por cápsula individual.

Então, a parte de cima da cápsula foi colocada sobre o corpo da cápsula para fechá-la e foi vedada usando um sistema de vedação envolvendo uma pulverização de etanol a 50% e água e, então, aquecida em ar quente até que as cápsulas finais, cada uma contendo uma dose de 0,1 mg, fossem obtidas.

As cápsulas obtidas dessa forma exibiam uma liberação *in vitro* de não menos do que 80% após 30 minutos de acordo com o método descrito na USP/NF.

20 Usando a mesma abordagem e reduzindo a quantidade de Gelucire™ 44/14 proporcionalmente, cápsulas nas várias dosagens foram obtidas ( 0,1 mg – 0,25 mg – 0,5 mg ).

Para cápsulas de 1 mg, a quantidade de Gelucire™ 44/14 foi aumentada para 809 mg por cápsula para um peso total de 810 mg.

Matérias primas	cápsulas de 0,1 mg	cápsulas de 0,25 mg	cápsulas de 0,5 mg	cápsulas de 1 mg
gimatecan	0,1 mg	0,25 mg	0,5 mg	1 mg
Gelucire™ 44/14	548,9 mg	548,75	548,5 mg	808 mg
BHT / BHA	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg
Total	550 mg	550 mg	550 mg	810 mg

EXEMPLO 3

499,9 g de Gelucire™ 50/13 foram carregados ao fusor e levados ao ponto de fusão em uma temperatura de entre 55°C e 65°C.

5 À massa fundida foi adicionado, sob agitação vigorosa, 0,1 g de gimatecan até que uma solução/dispersão homogênea fosse obtida.

À mistura obtida, ainda sob agitação vigorosa, foram adicionados 5 g de lauril sulfato de sódio e 45 g de polietileno glicol 1000 previamente levado ao ponto de fusão.

10 A mistura obtida dessa forma foi deixada sob agitação em uma temperatura de pelo menos 55 °C durante pelo menos 15 minutos; então, as cápsulas de gelatina dura em formato de O ou O duplo foram enchidas usando uma seringa de distribuição, até que um peso de 600 mg fosse atingido por cápsula individual.

15 Então, a parte de cima da cápsula foi colocada sobre o corpo da cápsula para fechá-la e foi vedada usando um sistema de vedação envolvendo uma pulverização de etanol a 50% e água e, então, aquecida em ar quente até que as cápsulas finais fossem obtidas.

As cápsulas obtidas dessa forma exibiam uma liberação *in vitro* de não menos do que 80% após 30 minutos de acordo com o método descrito na USP/NF.

Usando a mesma abordagem e reduzindo a quantidade de Gelucire™ 50/13 proporcionalmente, cápsulas nas várias dosagens foram obtidas ( 0,1 mg – 0,25 mg – 0,5 mg ).

25 Para cápsulas de 1 mg, a quantidade de Gelucire™ 50/13 foi aumentada para 809 mg por cápsula para um peso total de 810 mg.

Matérias primas	cápsulas de 0,1 mg	cápsulas de 0,25 mg	cápsulas de 0,5 mg	cápsulas de 1 mg
gimatecan	0,1 mg	0,25 mg	0,5 mg	1 mg
Gelucire™ 50/13	549,9 mg	549,75	549,5 mg	759 mg

Matérias primas	cápsulas de 0,1 mg	cápsulas de 0,25 mg	cápsulas de 0,5 mg	cápsulas de 1 mg
Lauril sulfato de sódio	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
PEG 1000	45 mg	45 mg	450 mg	45 mg
Total	600 mg	600 mg	600 mg	810 mg

EXEMPLO 4

500 g de Gelucire™ 44/14 e 39 g de Solutol® HS 15 foram carregados ao fusor e levados ao ponto de fusão em uma temperatura de entre 5 55°C e 65°C.

À massa fundida foi adicionado, sob agitação vigorosa, 0,1 g de gimatecan até que uma solução/dispersão homogênea fosse obtida.

À mistura obtida, ainda sob agitação vigorosa, foram adicionados 5 g de lauril sulfo-succinato de sódio e 5 g de polietileno glicol 1000.

10 A mistura obtida dessa forma foi deixada sob agitação em uma temperatura de pelo menos 55 °C durante pelo menos 15 minutos; então, as cápsulas de gelatina dura em formato de O ou O duplo foram enchidas usando uma seringa de distribuição, até que um peso de 550 mg fosse atingido por cápsula individual.

15 Então, a parte de cima da cápsula foi colocada sobre o corpo da cápsula para fechá-la e foi vedada usando um sistema de vedação envolvendo uma pulverização de etanol a 50% e água e, então, aquecida em ar quente até que as cápsulas finais fossem obtidas.

As cápsulas obtidas dessa forma exibiam uma liberação *in vitro* de não menos do que 75% após 45 minutos de acordo com o método descrito na USP/NF.

EXEMPLO 5

509,9 g de Gelucire™ 44/14 foram carregados ao fusor e levados ao ponto de fusão em uma temperatura de entre 55°C e 65°C, ao qual 25 foram adicionados 5 g de monoetil éter de dietileno glicol (Transcutol®).

À massa fundida foi adicionado, sob agitação vigorosa, 0,1 g de gimatecan até que uma solução/dispersão homogênea fosse obtida.

À mistura obtida, ainda sob agitação vigorosa, foram adicionados 5 g de Peceol® e 30 g de Labrasol®.

5 A mistura obtida dessa forma foi deixada sob agitação em uma temperatura de pelo menos 55 °C durante pelo menos 15 minutos; então, as cápsulas de gelatina dura em formato de O ou O duplo foram enchidas usando uma seringa de distribuição, até que um peso de 580 mg fosse atingido por cápsula individual.

10 Então, a parte de cima da cápsula foi colocada sobre o corpo da cápsula para fechá-la e foi vedada usando um sistema de vedação envolvendo uma pulverização de etanol a 50% e água e, então, aquecida em ar quente até que as cápsulas finais fossem obtidas.

15 As cápsulas obtidas dessa forma exibiam uma liberação *in vitro* de não menos do que 75% após 45 minutos em um banho de dissolução contendo 900 ml de ácido clorídrico a 0,1 N com uma pá giratória a 50 rpm.

#### EXEMPLO 6

20 100 g de Gelucire™ 44/14 foram carregados em um misturador/fusor e levados ao ponto de fusão em uma temperatura de entre 55 °C e 65 °C, junto com 5 g de Solutol® HS15.

À massa fundida foram adicionados, sob agitação vigorosa, 0,5 g de gimatecan, até que uma solução/dispersão homogênea fosse obtida.

À mistura obtida, ainda sob agitação vigorosa, foram adicionados 4 g de dodecil sulfato de sódio.

25 499 de celulose microcristalina, junto com mais 0,5 g de gimatecan, foram carregados em um granulador/homogeneizador. Mistura apropriada foi realizada durante pelo menos 15 minutos.

30 A massa fundida preparada anteriormente foi adicionada ao granulador contendo a celulose microcristalina e o gimatecan e o todo foram misturados até que grânulos homogêneos fossem formados.

Os grânulos obtidos foram descarregados e, após normalização, foram carregados ao misturador, ao qual foram adicionados em torno de 100

mg de celulose microcristalina, 0,5 de estearato de magnésio e 0,5 de sílica coloidal.

Após ter misturado a mistura durante 5 minutos, a mistura final foi transformada em comprimidos no peso final de 710 mg/comprimido. Os 5 comprimidos obtidos dessa forma, submetidos a testes de dissolução, em um ambiente gástrico simulado, exibiam uma liberação do princípio ativo de não menos do que 75% após 45 minutos.

#### EXEMPLO 7

50 g de Gelucire™ 50/14 foram carregados em um misturador/fusor e levados ao ponto de fusão em uma temperatura de entre 55 °C e 10 65 °C.

To the molten mass was added, under vigorous agitation, 0.5 g of gimatecan until a homogeneous solution/dispersion was obtained.

À massa fundida foram adicionados, sob agitação vigorosa, 0,5 15 g de gimatecan, até que uma solução/dispersão homogênea fosse obtida.

À mistura obtida, ainda sob agitação vigorosa, foram adicionados 4 g de lecitina de soja.

405 de celulose microcristalina, junto com mais 0,5 g de gimatecan, foram carregados em um granulador/homogeneizador. Mistura apropriada 20 foi realizada durante pelo menos 15 minutos.

A massa fundida preparada anteriormente foi adicionada ao granulador contendo a celulose microcristalina e o gimatecan e o todo foram misturados até que grânulos homogêneos fossem formados.

Os grânulos obtidos foram descarregados e, após normalização, 25 foram carregados ao misturador, ao qual foram adicionados em torno de 174 mg de celulose microcristalina, 1 de estearato de magnésio e 25 de sílica coloidal.

Após ter misturado a mistura durante 5 minutos, a mistura final foi transformada em comprimidos no peso final de 660 mg/comprimido. Os 30 comprimidos obtidos dessa forma, submetidos a testes de dissolução, em um ambiente gástrico simulado, exibiam uma liberação do princípio ativo de não menos do que 80% após 45 minutos.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto farmacêutico com liberação imediata para uso oral contendo 7-[(E)-t-butilóximinometil] camptotecina (gimatecan) como o princípio ativo.  
5            2. Composto farmacêutico de acordo com a reivindicação 1 no qual o gimatecan está na forma cristalina I.
- 10            3. Composto farmacêutico de acordo com as reivindicações 1 ou 2 incluindo uma matriz consistindo de substâncias anfifílicas líquidas ou com um ponto de fusão de menos de 60 °C, na qual o princípio ativo está pelo menos parcialmente dissolvido e/ou disperso e/ou englobado.
- 15            4. Composto farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes também incluindo um componente tensoativo compatível com a matriz anfifílica solúvel e/ou homogeneamente disperso na matriz anfifílica.
- 20            5. Composto farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes também incluindo co-solventes dispersíveis na matriz anfifílica tensoativada.
- 25            6. Composto farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes no qual a matriz anfifílica é selecionada do grupo consistindo de: lipídios polares, ceramidas, glicoalquil éteres, glicerídeos macrogol, hidróxiestearato de polietileno glicóis, triglicerídeos da fração C8-C10 de óleo de coco, polisorbatos, fosfatídeos, óleo de mamona hidrogenado, ésteres de monooleato de glicerol, linoleicos, glicerídeos poliglicosilados insaturados oleosos, caprila-caproíla, monolaurato de polietileno glicóis e suas misturas.
- 30            7. Composto farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes no qual a matriz anfifílica é Gelucire™.
8. Composto farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes no qual o componente tensoativo é escolhido do grupo contendo: fosfatídeos e lecitinas, ceras de emulsificação aniónicas e não-iônicas, lauril sulfato de sódio, dodecil sulfato de sódio, polisorbatos, ácido cólico, poloxâmeros, sulfo-succinato de sódio, lauril sarcosinato de

sódio.

9. Composto farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes no qual o componente tensoativo esta presente em uma quantidade de não mais do que 10% em peso.

5 10. Composto farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes no qual o componente tensoativo esta presente em uma quantidade entre 0,1% e 5%.

10 11. Composto farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes no qual o princípio ativo está presente em uma quantidade de entre 0,1% e 50%.

12. Composto farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes na forma líquida, semi-sólida ou sólida.

13. Cápsula contendo o composto farmacêutico de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes.

15 14. Cápsula de acordo com a reivindicação 12 em gelatina dura ou mole.

15 20 16. Processo para o preparo dos compostos de acordo com as reivindicações 1 a 12 o qual inclui solubilização, suspensão, dispersão ou englobamento total ou parcial do princípio ativo com a matriz anfifílica em temperaturas acima de 60 °C.

16 17. Processo de acordo com a reivindicação 15 o qual inclui a adição do componente tensoativo.

17 18. Processo de acordo com a reivindicação 16 o qual inclui a adição de co-solventes.

25 18. Processo para o preparo da cápsula de acordo com as reivindicações 13 ou 14 o qual inclui a adição do composto farmacêutico de acordo com as reivindicações 1 a 12 a uma das duas cavidades da cápsula aberta e vedação da cápsula.

PI 0614471-3

**RESUMO**

Patente de Invenção: "**SISTEMAS TERAPÊUTICOS COM LIBERAÇÃO IMEDIATA PARA ABSORÇÃO ORAL APERFEIÇOADA DE 7-[(E)-T-BUTILÓXIMINOMETIL] CAMPTOTECINA**".

5       A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo uma camptotecina como ingrediente ativo é aqui descrita. Em particular, sistemas terapêuticos com liberação imediata são descritos para a absorção oral aperfeiçoada de 7-[(E)-t-butilóximinometil] camptotecina, compreendendo uma matriz consistindo de substâncias anfifílicas líquidas ou tendo um ponto de fusão menor do que 60 °C, na qual o princípio ativo está pelo menos parcialmente dissolvido e/ou disperso e/ou englobado.

10